

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

PCT/JP2003/002600



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P023P04	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/002600	International filing date (day/month/year) 05 March 2003 (05.03.2003)	Priority date (day/month/year) 29 March 2002 (29.03.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 48/00, 45/00, 9/51, 9/08, 38/45, A61P 1/16, 35/00		
Applicant JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 31 July 2003 (31.07.2003)	Date of completion of this report 20 November 2003 (20.11.2003)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/002600

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements mentioned above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless indicated otherwise under this item.

These elements were available or furnished in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(5)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/02600

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 7

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 7
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matter of claim 7 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and PCT Rule 67.1(iv).

☐ or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 7.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/02600

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	5	YES
	Claims	1-4, 6	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: WO, 01-64930, A1 (Japan Science and Technology Corp.), 7 September, 2001 (07.09.01), & EP, 1262555, A1, & JP, 2001-316298, A

Document 2: WO, 01-93836, A1 (T. Boulikas), 13 December, 2001 (13.12.01), full text, e.g., claim 9, & AU, 2001-75423, B, & EP, 1292284, A2, & US, 2003-72794, A

Document 3: Induction of Sensitivity to Ganciclovir in Human Hepatocellular Carcinoma Cells by Adenovirus-Mediated Gene Transfer of Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase, (C. Qian, et al.), Hepatology, 1995, Vol. 22, pages 118-123

(1) Document 1 describes hollow nanoparticles made of a hepatitis B virus (HBV) surface antigen protein, and also describes that a gene to code for a protein, etc., for cancer treatment and be so integrated that it can be expressed is contained, as a substance to be introduced into a cell, in the said hollow nanoparticle (page 9, line 3, Examples G and H). The document also describes that the said hollow nanoparticle is effective as a carrier to convey a substance specifically to hepatic cells (page 6, lines 19-24).

In view of such descriptions in document 1, a person skilled in the art could have easily conceived of the idea of (1) adopting as the said substance to be introduced into a cell, (a) a well-known HSV1 (tk) gene effective for treatment of cancer of hepatic cells, etc., e.g., those described in documents 2 and 3, or (b) other genes to code for proteins showing activities effective to improve hepatic diseases, that had been well known prior to the priority date of the present application, (2) having one of those genes contained in a hollow nanoparticle in a manner that it can be expressed, and (3) applying drugs having particles obtained in that way as an active ingredient for treatment of hepatic diseases such as cancer.

Accordingly, the subject matters of claims 1-4 and 6 do not appear to involve an inventive step in view of document 1 or documents 1-3.

If the subject matter of any of the said claims was limited to specific genes as the said substance to be introduced into cells and the application to specific hepatic diseases whereby it was revealed that specific excellent treatment effects beyond expectation based on the descriptions in the documents had been observed, the subject matter would have appeared to involve an inventive step. However, in view of the descriptions in the said claims, none of them sets forth only the constitution having the specific substances introduced into cells whereby the above-mentioned specific excellent effects for treatment of certain diseases were observed in combination with the said specific diseases, as a feature to distinguish it from others.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/02600

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of : V

(2) It is not described in any of the above-mentioned documents, nor would have been obvious to a person skilled in the art in view of those documents, that, as provided in claim 5, specific genes for treatment of cancer are adopted as a substance to be introduced into cells and hollow HbsAG protein nanoparticles encapsulating such a gene are used as an active ingredient specifically of a drug to treat and improve hepatic cancer, whereby specific effects of improving hepatic cancer are actually observed.

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 P 0 2 3 P 0 4	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 0 3 / 0 2 6 0 0	国際出願日 (日.月.年) 0 5 . 0 3 . 0 3	優先日 (日.月.年) 2 9 . 0 3 . 0 2
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61K48/00, A61K45/00, A61K9/51, A61K9/08, A61K38/45, A61P1/16, A61P35/00		
出願人 (氏名又は名称) 科学技術振興事業団		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 3 1 . 0 7 . 0 3	国際予備審査報告を作成した日 2 0 . 1 1 . 0 3	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 大久保元浩 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4 C 8 8 2 8

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | | | |
|-------------------------------------|---|-------|--------|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | PCT 19条の規定に基づき補正されたもの |
| 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 7

理由：

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 7 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 7 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第 3 条 (4) (a) (i) 及び PCT 規則 67.1 (iv) の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 7 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 7 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 7 について、国際調査報告が作成されていない。

2. スクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書 C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査を行うことができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-6	有
	請求の範囲		無
進歩性(IS)	請求の範囲	5	有
	請求の範囲	1-4, 6	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-6	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

・文献1: WO 01/64930 A1 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORP)
2001.09.07 & EP 1262555 A1 & JP 2001-316298 A

・文献2: WO 01/93836 A1 (BOULIKAS T) 2001.12.13 文献全体、例えばclaim9
& AU 2001/75423 B & EP 1292284 A2 & US 2003/72794 A

・文献3: QIAN, C. et al. 'Induction of sensitivity to ganciclovir in human hepatocellular carcinoma cells by adenovirus-mediated gene transfer of herpes simplex virus thymidine kinase.' Hepatology, 1995, vol.22, p.118-123

(1)

文献1には、B型肝炎ウイルス(HBV)表面抗原タンパク質で形成される中空ナノ粒子について記載されており、同中空ナノ粒子中に癌治療用のタンパク質等をコードする発現可能に組み込まれた遺伝子を細胞導入物質として内包せしめることも記載されている(p.8第4行-p.9第3行、実施例G・H)。また、このような中空ナノ粒子が、肝細胞に対して特異的に物質を運搬するキャリアーとしての効果が高いことも記載されている(p.6第19-24行)。

かかる文献1の記載に基づき、上記細胞導入物質として、例えば、文献2, 3に記載されている肝細胞等の癌の治療に有用な周知のHSV1(tk)遺伝子、もしくはそれ以外で本願優先日前周知の肝臓疾患の改善に有用な活性を示すタンパクをコードする遺伝子、を採用し、これらのいずれかを発現可能なように中空ナノ粒子中に内包せしめ、得られた粒子を有効成分とする薬剤を肝癌等の肝臓疾患の治療に適用することは、当業者にとり容易に想到し得たことである。

よって、請求の範囲1-4, 6は、文献1、もしくは文献1-3により、進歩性を有さない。

なお、上記各請求の範囲の発明において、細胞導入物質として特定の遺伝子を採用し、かつこれを特定の肝臓疾患に適用する旨限定することで、各文献の記載から予想されるところを超えて優れた具体的な治療効果が認められたことが明らかになれば、必ずしも進歩性なしとするものではないが、現請求の範囲の記載をみても、上記具体的な治療効果が認められた特定の細胞導入物質及び対象疾患の組み合わせを採用する態様のみを発明特定事項としているわけでもない。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

(2)

請求の範囲5規定のような、特定の癌治療用遺伝子を細胞導入物質として採用し、かつ、これを包含せしめたHBsAgタンパク中空ナノ粒子を特に肝臓癌の治療改善のための薬剤の有効成分とすることにより、実際に具体的な肝臓癌改善効果がみられることは、上記各文献のいずれにも記載されていないし、かつこれらの文献から当業者にとり自明であったともいえない。